

原 著

急性腎障害に対する持続的腎代替療法
施行例の記述的検討¹⁾昭和大学藤が丘病院腎臓内科²⁾福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター高安真美子*¹⁾ 西脇 宏樹^{1,2)} 小向 大輔¹⁾長谷川 毅^{1,2)} 吉村吾志夫¹⁾

抄録：持続的腎代替療法（continuous renal replacement therapy, CRRT）を必要とする急性腎障害（acute kidney injury, AKI）は高い死亡率をもたらす。その患者背景は多様であり、CRRT 条件、開始・終了時期については基準が確立しておらず、治療に携わる医師の経験的判断に基づいているのが現状である。当院における AKI に対する CRRT 施行例の実態把握を行うとともに、生存・死亡に関連する因子について検討する。当院において1年間に AKI で CRRT を施行した全例（43 例）を後方視的に調査し、患者背景、CRRT 条件、開始、終了時データ、予後についての実態を調査した。また、生存群と死亡群にわけ比較検討した。年齢の平均値は 69（±13）歳、男性が 32 例（74.4%）、AKI の主因は敗血症が 19 例（44.2%）と最も多かった。CRRT 開始時の腎障害の程度は Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline 2012 の AKI ステージ 1 が 9 例（20.9%）、ステージ 2 が 7 例（16.3%）、ステージ 3 が 27 例（62.8%）であり、施行条件は CHDF が最も多く、濾過液流量と透析液流量の合計（浄化量）中央値は 16 ml/kg/hr、抗凝固剤は 1 例を除きメシル酸ナファモスタットを使用していた。出血性合併症を 5 例で認め、病院死亡は 28 例（65.1%）であった。生存群と死亡群の比較では、CRRT 開始時の人工呼吸器装着（8 例, 24 例, $P = 0.03$ ）、尿量（0.4（0.13～0.76）ml/kg/hr, 0.15（0～0.50）ml/kg/hr, $P = 0.01$ ）および AKI ステージ（ステージ 1：4 例, 5 例, ステージ 2：6 例, 1 例, ステージ 3：5 例, 22 例, $P = 0.002$ ）に有意な差を認めた。当院においても CRRT を必要とする AKI 患者の死亡率は高く、患者背景として高齢者が多い傾向にあり、AKI の原因は敗血症が多かった。死亡症例群では、人工呼吸器装着者が多く、CRRT 開始時に AKI ステージ 3 であった症例が多かった。本研究から現状を把握することで、患者予後改善のために適正な CRRT 開始・終了、抗凝固剤、浄化量などを検討していく必要がある。

キーワード：急性腎障害、持続的腎代替療法、死亡率、AKI ステージ

急性腎障害（acute kidney injury, AKI）は集中治療室（intensive care unit, ICU）に入室する重症患者によく見られる臓器障害であり、高い死亡率をもたらす¹⁻⁶⁾。重篤化すると腎代替療法（renal replacement therapy, RRT）を必要とし、特に血行動態が不安定な患者では持続的腎代替療法（continuous renal replacement therapy, CRRT）が選択される。しかし、AKI に対する CRRT の開始や中止基準については未だ確立されておらず、治療に携わる医師の経験的判断に基づき施行されているの

が現状である。また、メシル酸ナファモスタットの使用や浄化量などの透析条件は本邦と海外で違いがあり、適切な透析条件についても分かっていないことが多い。

本研究の目的は当院において AKI で CRRT を要した症例の患者背景における特徴、CRRT 開始時および終了時の状況、CRRT 条件についての実態を記述すること、および生存・死亡に関連する因子について検討することである。

*責任著者

研究方法

1. 対象

本研究は単施設での後方視による記述的研究である。対象は2010年1月1日～12月31日に昭和大学藤が丘病院（当院は横浜市北部を中心とした地域の急性期医療を担い、3次救急施設兼研修指定病院である）の集中治療室（intensive care unit, ICU）に入室した患者のうちAKIによりCRRTを要した患者全例を対象とした。除外基準を20歳未満例、維持透析例、非AKIでのCRRT開始例、同一入院期間中にCRRTを一度終了後に再開した例、対象期間中に再入院しCRRTを施行した例とした。AKIの診断はKidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline 2012によるAKI定義（48時間以内に血清クレアチニン値が ≥ 0.3 mg/dl上昇した場合、または血清クレアチニン値がそれ以前7日以内に分かっていたもしくは予想される基礎値より ≥ 1.5 倍の増加があった場合、または尿量が6時間にわたって < 0.5 ml/kg/hrに減少した場合⁷⁾）を用いた。

2. データ収集と解析方法

診療録から年齢、性別、入院時体重、入院の原因となった疾患、入院前の推定糸球体濾過量（Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR）についてのデータを収集した。eGFRは日本腎臓学会による「エビデンスに基づくCKDガイドライン2013」より $eGFR (ml/min/1.73 m^2) = 194 \times \text{クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性は $\times 0.739$ ）を用いた。また、重症度評価として2nd Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)を用い、評価した。

CRRT開始時に、ICU入室からCRRT開始までの期間、AKIの主因と考えられる病態、CRRT開始時直前のAKI病期、尿量、利尿剤使用の有無、Glasgow Coma Scale (GCS)、収縮期および平均血圧、昇圧剤使用の有無、人工呼吸器装着の有無、血液検査所見として血小板数、プロトロンビン時間国際標準比（Prothrombin time-International Normalized Ratio, PT-INR）、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素、重炭酸イオン、乳酸、透析条件としてCRRTの種類（持続血液濾過 continuous hemofiltration; CHF, 持続血液透析 continuous hemodiafiltration; CHD, 持続血液濾過透析 continuous hemo-

diafiltration; CHDF）、濾過液流量と透析液流量の合計（浄化量）、抗凝固剤種類等のデータを収集した。AKI病期はKDIGO Clinical Practice Guideline 2012⁷⁾によるAKIステージで分類した（ステージ1：血清クレアチニン値が基礎値の1.5～1.9倍または ≥ 0.3 mg/dlの増加、または尿量が6～12時間で < 0.5 ml/kg/時。ステージ2：血清クレアチニン値が基礎値の2.0～2.9倍、または尿量が12時間以上で < 0.5 ml/kg/時。ステージ3：血清クレアチニン値が基礎値の3倍または ≥ 4.0 mg/dlの増加、または尿量が24時間以上で < 0.3 ml/kg/時または12時間以上の無尿）。また、敗血症の定義は感染症を原因としSIRS（systemic inflammatory response syndrome）の診断基準を満たすものとした。

CRRT終了時に、CRRT終了時の死亡率、CRRT中の出血合併症（Bleeding Academic Research Consortium definition, BARC definitionでType 2以上と定義した。）、CRRT期間、終了日の尿量、GCS、平均血圧、昇圧剤の使用、人工呼吸器装着の有無、血液検査所見として血小板、PT-INR、クレアチニン、尿素窒素、重炭酸イオン、乳酸、血液透析への移行の有無、CRRT終了後1週間以内のCRRT再開の有無等のデータを収集した。

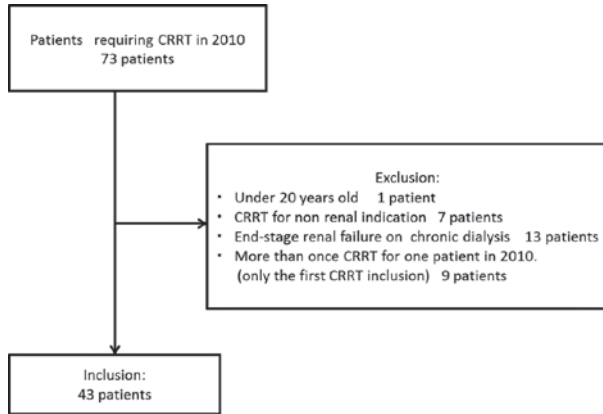
患者アウトカムとしてICU死亡率、病院死亡率、ICU在室期間、入院期間、生存者の退院時腎機能を評価した。生存退院症例（生存群）と死亡症例（死亡群）に分け、患者背景およびCRRT開始時データについて、比較した。

データは正規分布に従うかヒストグラムの目視またはShapiro-Wilk検定で確認し、正規分布に従う場合は平均値（標準偏差）、正規分布に従わない場合は中央値（四分位範囲）で表記した。2標本の差の検定は2標本とも正規分布に従う場合は2標本のt検定、それ以外はMann-WhitneyのU検定を用いた。カテゴリー変数の検定は χ^2 検定またはFisherの正確確立検定を行った。すべての検定における有意水準は $P < 0.05$ とした。

本研究は当院の臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

結 果

患者選別をFig. 1に示す。症例は43例であった。対象症例の臨床的背景をTable 1に示す。年齢の平



CRRT: continuous renal replacement therapy

Fig. 1 Study population

均値は 69 (±13) 歳で、男性が 32 例 (74.4%) と多くを占めていた。入院の原因となった主病名としては心血管系疾患が 19 例 (44.2%) と最も多く、消化器系疾患が 14 例 (32.6%)、呼吸器系疾患が 4 例 (9.3%) と続き、その他が軟部組織感染症 2 例、侵入経路不明の敗血症 2 例、尿路感染症 1 例、横紋筋融解症 1 例であった。SAPS II (ICU 入院時 24 時間以内の最悪値) で評価した患者重症度は平均値 52 (±21) であった。入院前の腎機能について $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ が 17 例 (39.5%)、 $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ が 12 例 (28%)、もともとの腎機能が不明の症例が 14 例 (32.5%) であった。基礎疾患として高血圧、糖尿病、高脂血症がある症例は、それぞれ 25 例 (58.1%)、13 例 (30.2%)、7 例 (16.3%) であった。

患者アウトカムを Table 2 に示す。ICU 死亡率および病院死亡率はそれぞれ 60.5%、65.1% であった。また、ICU 在室期間の中央値は 13 日であった。入院期間の中央値は 30 日であり、生存退院症例の入院期間の中央値は 56 日であった。

CRRT 開始時のデータおよび CRRT 条件について Table 3 に示す。CRRT 開始は ICU 入室当日が 16 例 (37.2%) と最も多く、2 日目の 13 例 (30.2%) と合わせ 67.4% を占めた。AKI の主因と考えられる病態は敗血症が 19 例 (44.2%) と最も多く、心原性が続いた。AKI ステージは、ステージ 3 で開始した例が 27 例 (62.8%) であり、開始直前の尿量の中央値は 17 ml/hr (0.2 ml/kg/hr) で、AKI ステ

Table 1 Characteristics of patients

	All patients
Number of patients	43
Age (years)	69 (± 13)
Gender (male)	32 (74.4%)
SAPS II	52 (± 21)
Pre-Hospital eGFR (ml/min/1.73 m ²)	
> 60	17 (39.5%)
30 ~ 59	6 (14%)
15 ~ 29	4 (9.3%)
< 15	2 (4.7%)
Unknown	14 (32.5%)
Diagnostic grouping	
Cardiovascular	19 (44.2%)
Abdominal	14 (32.6%)
Respiratory	4 (9.3%)
Others	6 (13.9%)
History of hypertension	25 (58.1%)
History of diabetes	13 (30.2%)
History of hyperlipidemia	7 (16.3%)

Results are presented as number (%), mean (± standard deviation) or median (1st IQR (inter quartile range)-3rd IQR).

SAPS II; 2nd Simplified Acute Physiology Score, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

Table 2 Clinical outcome

ICU mortality	26 (60.5%)
Hospital mortality	28 (65.1%)
Length of ICU stay (day)	13 (5-27)
Length of hospital stay (day)	30 (8-56)
Length of hospital stay among survivors (day)	56 (35-82)

ICU: intensive care unit

ジを尿量単独もしくは尿量および血清クレアチニン値で分類した例が 30 例 (69.8%) であった。開始時の血清クレアチニン、尿素窒素、重炭酸イオンの中央値はそれぞれ 2.54 mg/dl、45 mg/dl、20.2 mmol/l であった。開始時収縮期血圧平均値は 97 mmHg、平均血圧は 66 mmHg であり、27 例 (62.8%) で昇圧剤を使用していた。また、人工呼吸器併用患者は 32 例 (74.4%) であった。CRRT の種類は 35 例 (81.4%) で CHDF が行われており、浄化量の平均値は 16 ml/kg/hr であった。CRRT 中の抗凝固薬

Table 3 Data at the start of CRRT

	All patients	Survivors	Non survivors	<i>P</i> value
Number of patients	43	15	28	
Length from entering ICU to CRRT start (day)				0.50
Day 1	16 (37.2%)	5 (33.3%)	11 (39.3%)	
Day 2	13 (30.2%)	7 (46.7%)	6 (21.4%)	
Day 3	6 (14%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)	
Day 4-6	6 (14%)	2 (13.3%)	4 (14.3%)	
Day 7 ~	2 (4.6%)	0 (0%)	2 (7.1%)	
Contributing factor to AKI				0.75
Sepsis	19 (44.2%)	6 (40.0%)	13 (46.4%)	
Cardiogenic	15 (34.9%)	7 (46.6%)	8 (28.6%)	
Major surgery	3 (7%)	1 (6.7%)	2 (7.1%)	
Pancreatitis	3 (7%)	0 (0%)	3 (10.7%)	
Other	3 (7%)	1 (6.7%)	2 (7.2%)	
SAPS II	52 (± 21)	43 (± 15)	57 (± 23)	0.055
Urine output (ml/hr)	17 (2-29)	29 (8-36)	10 (0-25)	0.02*
(ml/kg/hr)	0.2 (0.06-0.52)	0.4 (0.13-0.76)	0.15 (0-0.50)	0.01*
Staging of AKI (KDIGO AKI stage)				0.002*
Stage 1	9 (20.9%)	4 (2.7%)	5 (17.8%)	
Stage 2	7 (16.3%)	6 (40.0%)	1 (3.6%)	
Stage 3	27 (62.8%)	5 (33.3%)	22 (78.6%)	
Diuretics use	11 (25.6%)	4 (26.7%)	7 (25.0%)	1.00
GCS	14 (9-15)	15 (10-15)	13 (4-14)	0.050
SBP (mmHg)	96 (± 15)	94 (± 17)	96 (± 14)	0.63
MBP (mmHg)	66 (± 10)	63 (57-77)	67 (60-73)	0.84
Vasopressor use	27 (62.8%)	7 (46.7%)	20 (71.4%)	0.11
Mechanical ventilation	32 (74.4%)	8 (53.3%)	24 (85.7%)	0.03*
Laboratory data				
Platelet (× 10 ³ /μl)	79 (41-79)	108 (± 76)	73 (± 42)	0.12
PT-INR	1.34 (1.16-1.54)	1.27 (1.16-1.52)	1.34 (1.14-1.59)	0.71
Albumin (g/dl)	2.3 (± 0.5)	2.5 (± 0.4)	2.2 (± 0.6)	0.12
Creatinine (mg/dl)	2.54 (1.69-3.49)	2.22 (1.29-3.01)	2.68 (1.81-3.77)	0.24
Blood urea nitrogen (mg/dl)	45 (37-65)	41 (35-56)	49 (40-77)	0.51
Bilirubin (mg/dl)	1.2 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.3 (0.5-2.0)	0.69
Bicarbonate (mEq/l)	20.2 (15.9-23.1)	20.1 (18.0-22.3)	20.5 (15.1-24.8)	0.98
Lactate (mmol/l)	3.5 (1.4-6.4)	2.3 (1.1-5.2)	3.7 (1.8-8.8)	0.93
Mode of CRRT				1.00
CHF	6 (14%)	2 (13.3%)	4 (14.3%)	
CHD	2 (4.6%)	1 (6.7%)	1 (3.6%)	
CHDF	35 (81.4%)	12 (80%)	23 (82.1%)	
CRRT dose (ml/kg/hr)	16 (13-19)	16 (± 4)	17 (± 6)	0.66
Anticoagulant agents				0.35
Nafamostat mesilate	42 (97.7%)	14 (92.9%)	28 (100%)	
Heparin	1 (2.3%)	1 (7.1%)	0 (0%)	

AKI: acute kidney injury, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, GCS: Glasgow Coma Scale, SBP: systolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, PT-INR: Prothrombin time-International Normalized Ratio, CHF: continuous hemofiltration, CHD: continuous hemodialysis, CHDF: continuous hemodiafiltration

は1例を除いてメシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate, NM) が使用されていた。

生存退院症例群と死亡症例群に分け、患者の臨床的背景、CRRT 開始時データについて比較した。患者の臨床的背景ではすべての項目で有意差は認めなかったが、SAPS IIは生存群 43 (± 15)、死亡群 57 (± 23) ($P = 0.055$) であり、死亡群で高い傾向にあった。CRRT 開始時データのうち、人工呼吸器装着 (生存群 8 例、死亡群 24 例, $P = 0.03$)、CRRT 開始直前の尿量 (生存群 0.4 (0.13 ~ 0.76) ml/kg/hr, 死亡群 0.15 (0 ~ 0.50) ml/kg/hr, $P = 0.01$) と AKI ステージ (ステージ 1: 生存群 4 例、死亡群 5 例, ステージ 2: 生存群 6 例、死亡群 1 例, ステージ 3: 生存群 5 例、死亡群 22 例, $P = 0.002$) で有意差を認め、GCS は有意差を認めなかったが、死亡群で低い傾向にあった (生存群 15 (10 ~ 15), 死亡群 13 (4 ~ 14), $P = 0.050$)。

死亡とともにCRRTを終了した症例は18例 (41.9%), CRRT 期間は中央値で6日であった。CRRT 期間中に出血性合併症を認めた症例は5例 (11.6%) で、すべてカテーテル刺入部からの出血であり、全例で抗凝固剤として NM が使用されていた。CRRT 終了時に生存していた25症例についてのCRRT 終了時データを Table 4 に示す。CRRT 終了日の尿量の中央値は1,170 ml/day であり、そのうち10例 (40%) で利尿剤を使用していた。終了時の血清クレアチニン、尿素窒素、重炭酸イオンの中央値はそれぞれ1.12 mg/dl, 23 mg/dl, 26.4 mmol/l であった。CRRT 終了時にCRRT から間欠的な血液透析 (hemodialysis, HD) に移行が必要と判断された症例は6例 (24%) であった。CRRT から HD へ移行した6例のうち、3例がその後入院中に死亡し、2例が回復、1例が維持透析を必要とした。また、CRRT を一度離脱後に1週間以内にCRRT を再開する必要があった症例を2例認め、2例ともICU死亡した。生存退院症例15例における退院時腎機能は、eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² は9例 (60%), eGFR30~59 ml/min/1.73 m² は2例 (13.3%), eGFR15~29 ml/min/1.73 m² は3例 (20%), 維持透析の継続が必要な症例が1例 (6.7%) であった。退院時 eGFR < 60 ml/min/1.73 m² の6例の入院時 eGFR は3例が \leq 60 ml/min/1.73 m², 2例が eGFR > 60 ml/min/1.73 m², 1例が入院前の腎機能は不明の症例であった。

Table 4 Data of survivors at the end of CRRT

Number of survivors at the end of CRRT	25
CRRT duration (days)	6 (4-8)
Urine output (ml/day)	1,170 (375-1,915)
Diuretics use	10 (40%)
GCS	14 (9-15)
MBP (mmHg)	76 (± 18)
Vasopressor use	12 (48%)
Mechanical ventilation	15 (48%)
Laboratory data at the end of CRRT	
Platelet ($\times 10^3/\mu$ l)	76 (± 41)
PT-INR	1.24 (1.15-1.56)
Creatinine (mg/dl)	1.12 (0.73-1.96)
Blood urea nitrogen (mg/dl)	23 (17-32)
Bilirubin (mg/dl)	1.9 (0.7-4.3)
Bicarbonate (mEq/l)	26.4 (23.9-28.4)
Lactate (mmol/l)	1.4 (± 0.8)
Switched patients to intermittent RRT	6 (24%)
Restart CRRT in a week	2 (8%)

考 察

当院における CRRT を要した AKI 症例についてまとめた。RRT を必要とする AKI 症例について比較対象となる疫学調査の報告は少ない。なぜなら、AKI は近年まで定義が一定ではなく、RRT 施行に関しても確定した開始基準がなく、国や地域における医療水準や医療コストに関する対応も様々であるためである。その中で、Uchino らは 23 か国 54 施設の ICU における急性腎不全に関する前向き観察研究⁵⁾を行い、BUN 84 mg/dl 以上もしくは尿量 200 ml/12 時間未満の 1,738 例 (うち 1,260 例が RRT を施行) について報告している。また、Yasuda らは静岡県内の複数の総合病院における血液浄化療法が必要な 242 例の AKI 患者の調査⁶⁾を報告しており、ICU 症例のみの検討ではないが、日本における RRT を必要とした AKI に関して最も症例数の多い検討である。これらと比較すると、当院における AKI で CRRT を要した症例の年齢の平均値は 69 歳であり、Uchino らの中央値を 67 歳、Yasuda らの平均値を 62 歳よりやや年齢が高い傾向にあった。2010 年の国勢調査による人口動態データによると全国の 65 歳以上人口は 23.0% であったのに対し、当院の所在する横浜市青葉区は 19.4%、周辺の横浜

市緑区 (18.8%), 横浜市都筑区 (12.5%), 町田市 (22.1%), 川崎市 (16.8%) と、いずれも 65 歳以上の人口は全国平均よりも下回るものであった。全国と比較して 65 歳以上人口の比率が低い地域にもかかわらず、当院における CRRT 実施例の年齢が既報より高齢の傾向であった理由としては、地方と比較して CRRT を実施できる医療機関へのアクセスが良いこと、CRRT を実施する患者の選定基準の施設間の差異などが理由として考えられた。

AKI の原因で最も多かったのは本研究では敗血症 44.2% であった。前述した Uchino ら⁵⁾、Yasuda ら⁶⁾ の報告においても敗血症の割合が 47.5%, 34% と AKI の原因として最も多く、本研究と同様の傾向が認められていた。死亡率に関しては本研究の病院死亡率は 65.1% であった。死亡率には年齢や原疾患、病態の重症度、研究参加施設の規模、地域特性などが大きく影響するため先行研究との比較は困難であるが、Uchino ら⁵⁾ の報告では死亡率を 60.3% と報告しており、世界 23 개국 54 施設 (うち 50 施設が大学付属病院もしくは都市部の大病院) が参加し、重症度スコアである SAPS II も 48 と本研究の 52 より重症度がやや低い患者群においての報告である点を考えると、比較対象として示唆に富むものであった。

本研究の症例を生存退院症例群と死亡症例群に分けて臨床的背景および CRRT 開始時のデータについて解析を行ったところ、人工呼吸器装着、尿量および AKI ステージに有意な差を認めた。また、有意差はなかったものの SAPS II、GCS も死亡群で高い傾向にあった。SAPS II、GCS、人工呼吸器装着は患者重症度に関連する項目である。AKI に関しても AKI ステージが高いほど死亡率が上昇することが示されている¹⁾が、今回は、CRRT 開始時期について検討する目的で AKI ステージ分類を用いており、KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 の AKI ステージ分類では CRRT が開始された時点で AKI ステージ 3 に分類されるため、実際は本研究の対象症例すべてが AKI ステージ 3 に分類される。RRT の開始時期については現時点で適切な開始基準は確定していない。致命的な体液過剰や電解質異常、重度の代謝性アシドーシス、尿毒症症状の出現がある場合、RRT 開始の絶対的適応として疑問の余地はないが、早期に RRT を開始することで患者

の生命予後や腎予後が改善するかどうかについては議論がなされている。2011 年の Karvellas らの systematic review⁸⁾ は、RRT を早期に開始した群が、遅く開始した群に比較して有意に死亡率を改善させたと報告しているものの、早期開始の定義が様々で研究間にばらつきが大きく、早期 RRT 開始を推奨するには至っていない。たとえば、比較的多く用いられている基準として血清尿素窒素があり、早期開始と遅い開始は 60 ~ 80 mg/dl を境に分けられているものが多い⁹⁻¹¹⁾。これを基準とすると、本研究の CRRT 開始時の尿素窒素は 45 (37 ~ 65) mg/dl であり、早期に CRRT を導入していると考えられる症例が多いと考えられる。一方、血清クレアチニン、尿量で定義される RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease)¹²⁾などを開始基準に用いている研究もある^{13,14)}。RIFLE criteria とほぼ対応する KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 の AKI ステージにより本研究を検討すると、AKI ステージ 1 で開始している症例は 9 例 (20.9%)、ステージ 2 で開始している症例は 7 例 (16.3%)、ステージ 3 で開始している症例は 27 例 (62.8%) であり、AKI 早期に CRRT を開始している症例は少ないということになる。本研究の死亡症例群では AKI ステージ 3 で開始した症例が多かったが、この評価には年齢や重症度、原疾患での調整が必要である。また、CRRT 開始時期に関しては、来院時にすでに高いステージの AKI 発症していた場合と入院後に AKI を発症した場合では患者背景や AKI 発症からの期間、治療介入の時期なども大きく異なるため、この点に関しても調整することが必要である。本研究では入院と同時に ICU へ入室した症例が 34 例 (79%) であり、そのうち、入院日もしくは入院翌日から CRRT を開始した症例が 25 例であった。本研究では症例数が少ないため、これらの調整を行ったうえで開始時 AKI ステージと死亡の関連を検討することは不可能であり、今後の課題である。

次に、CRRT 中止時に関してだが、CRRT の中止に関する検討の報告はごくわずかで¹⁵⁾、中止基準や CRRT からの離脱方法についても一定の見解はないのが現状である。本研究において、CRRT 終了時の生存者 25 例の CRRT 終了時の血清クレアチニン、尿素窒素、重炭酸イオンの中央値はそれぞれ

れ 1.12 mg/dl, 23 mg/dl, 26.4 mmol/l であった。また, CRRT 終了日の尿量の中央値は 1,170 ml/日であり, CRRT 離脱時に 10 例 (40%) で利尿剤を使用していた。CRRT 離脱時の利尿剤の投与についての無作為化試験でフロセミドの持続投与が腎機能回復に差をもたらさなかった¹⁶⁾という検討が報告されるが, 対象患者の背景や利尿剤の使用方法についてもさらなる検討が必要である。

集中治療を必要とする患者は凝固異常を有することが多く, 出血性合併症の危険は高い状態にあり¹⁷⁾, CRRT の回路内抗凝固は出血合併症を助長させずに回路寿命を確保することが必要である。本研究では 5 例 (11.6%) で出血合併症を認め, すべてカテーテルやシース刺入部からの輸血を要する出血であった。CRRT 中の抗凝固剤は国際的にはクエン酸ナトリウムもしくはヘパリンが使用されることが多く, KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 では出血のリスクが高い患者にはクエン酸ナトリウムが推奨されている。本邦では 1988 年に出血リスクのある維持透析患者の間欠的血液透析におけるヘパリンとの無作為比較試験で NM の有用性が報告され¹⁸⁾, 出血リスクのある患者では維持透析だけではなく CRRT 時にも NM が保険適応となり, 広く普及している。本研究でも 1 例を除いて全例に NM が使用されていた。しかし, CRRT に関して NM と他の抗凝固剤が比較された検討は乏しく, 無凝固での CRRT と比較して出血合併症を増やさず回路凝固が起こるまでの時間を延長できたという無作為化試験¹⁹⁾と回路凝固までの期間がヘパリンより長く, 出血合併症はヘパリンと同等もしくは少ないといった観察研究の報告²⁰⁻²²⁾があるのみである。

濾過液流量と透析液流量の合計である浄化量に関しても, 生命予後や腎予後に関わる問題として多くの議論がなされている。海外では 20 ~ 25 ml/kg/hr 程度とそれ以上を比較した大規模 RCT が行われた結果²³⁻²⁵⁾, KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 は浄化量 20 ~ 25 ml/kg/hr を推奨量としている⁷⁾。しかし, 本研究での浄化量は 16 ml/kg/hr であった。これは保険適応範囲量が 15 l/日であることが理由であり, 本邦では 10 ~ 15 ml/kg/hr 程度の浄化量が一般的である。現在では AKI に関する CRRT の浄化量としては, 多いことが必ずしも予後の改善にはつながらないと報告されているものの, 日本における

低用量浄化量が予後に与える影響については不明である。最近, 日本における低用量浄化量が生命予後を悪化させない可能性について後方視的な研究も報告されており^{26, 27)}, 本邦における浄化量が適正であるかどうかについて今後の検討が必要である。

最後に, 本研究においても CRRT を必要とする AKI 患者の死亡率は高く, この研究を通して診療実態を把握することで, 患者予後改善のための今後の検討に繋げていきたいと考える。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1411-1423.
- 2) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012;380:756-766.
- 3) Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 2008;36:S146-S151.
- 4) Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7:209-217.
- 5) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-818.
- 6) Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y, *et al.* Incidence and clinical outcomes of acute kidney injury requiring renal replacement therapy in Japan. *Ther Apher Dial.* 2010;14:541-546.
- 7) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
- 8) Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, *et al.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15: R72.
- 9) Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, *et al.* Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:915-919.
- 10) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, *et al.* Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe

- acute kidney injury. *J Crit Care*. 2009;24:129-140.
- 11) Wu VC, Ko WJ, Chang HW, *et al*. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007;205:266-276.
 - 12) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al*. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204-R212.
 - 13) Sabater J, Perez XL, Albertos R, *et al*. Acute renal failure in septic shock. Should we consider different continuous renal replacement therapies on each RIFLE score stage? *Intensive Care Med*. 2009;35:S239.
 - 14) Shiao CC, Wu VC, Li WY, *et al*. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care*. 2009;13:R171.
 - 15) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, *et al*. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37:2576-2582.
 - 16) van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, *et al*. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:533-538.
 - 17) van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, *et al*. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:145-150.
 - 18) Akizawa T, Kitaoka T, Sato M, *et al*. Comparative clinical trial of regional anticoagulation for hemodialysis. *ASAIO Trans*. 1988;34:176-178.
 - 19) Lee YK, Lee HW, Choi KH, *et al*. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study. *PLoS One* (Internet). 2014;9:e108737. (accessed 2015 Sep 1)
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108737>
 - 20) Hwang SD, Hyun YK, Moon SJ, *et al*. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs*. 2013;36:208-216.
 - 21) 北脇丈博, 内野滋彦, 上岡栄司, ほか. 持続腎臓代替療法中の抗凝固薬としてのメシル酸ナファモスタットと低用量ヘパリンの比較. 日集中医誌. 2007;14:563-569.
 - 22) Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, *et al*. Nafamostat mesylate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 1991;93:215-217.
 - 23) Ronco C, Bellomo R, Homel P, *et al*. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet*. 2000;356:26-30.
 - 24) VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network; Palevsky PM, Zhang JH, *et al*. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361:2391.
 - 25) RENAL Replacement Therapy Study Investigators; Bellomo R, Cass A, *et al*. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627-1638.
 - 26) Fujii T, Namba Y, Fujitani S, *et al*. Low-dose continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2012;35:525-530.
 - 27) Uchino S, Toki N, Takeda K, *et al*. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2013;41:2584-2591.

A SINGLE-HOSPITAL, DESCRIPTIVE STUDY OF PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

Mamiko TAKAYASU¹⁾, Hiroki NISHIWAKI^{1, 2)}, Daisuke KOMUKAI¹⁾,
Takeshi HASEGAWA^{1, 2)} and Ashio YOSHIMURA¹⁾

¹⁾Department of Medicine, Division of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital

²⁾Center for Innovative Research for Communities and Clinical Excellence, Fukushima Medical University

Abstract — Acute kidney injury (AKI) is associated with poor prognosis. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is used to treat patients with AKI who are hemodynamically unstable. However, the indication for starting and stopping CRRT, the optimal CRRT dose and the choice of anticoagulants are still controversial. This study aimed to investigate the current situation of AKI treated with CRRT at Showa University Fujigaoka Hospital. This was a single-center descriptive study which included all patients who were admitted to the intensive care unit from January through December 2010 and treated for AKI with CRRT. Patient characteristics and clinical outcomes were examined, and survivors and non-survivors were compared. The study included 43 patients, (mean age, 69 years), with the most common contributing factor for AKI being sepsis (44.2%). Before beginning CRRT, 20.9%, 16.3% and 62.8% of patients were AKI stage 1, 2 and 3, respectively. Continuous hemodiafiltration was the most frequent method used (81.4%). The median CRRT dose was 16 ml/kg/hr. Nafamostat mesilate was used as the anticoagulant in 42 patients (97.7%). The hospital mortality was 65.1%. There were significant differences between survivors and non-survivors for mechanical ventilation (8 vs. 24; $P = 0.03$), urine output (0.4 vs. 0.15 ml/kg/hr; $P = 0.01$) and AKI stage (stage 1, 4 vs. 5; stage 2, 6 vs. 1; stage 3, 5 vs. 22, respectively; $P = 0.002$). We surveyed the current situation for AKI patients treated with CRRT at the hospital. Non-survivors had increased mechanical ventilation, decreased urine output and a more severe AKI stage at the start of CRRT, compared with survivors.

Key words: acute kidney injury, continuous renal replacement therapy, mortality, AKI stage

〔受付：11月9日，受理：12月4日，2015〕